Aus der Universitäts-Kinderklinik Hamburg
(Direktor: Professor Dr. Degkwitz).

Untersuchungen über die Assimilation von physiologisch wichtigen Monosen und Biosen durch den Säuglingsorganismus

Dissertation
zur Erlangung des Grades eines Doktors der Zahnmedizin der Medizinischen Fakultät der Hansischen Universität, Hamburg.

vorgelegt
von
Dorothea Homburg, Zahnärztin
aus Hamburg

1939

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

1. Berichterstatter: Doz. Dr. Bamberger

2. Berichterstatter: Prof. Dr. Degkwitz

Gedruckt mit Genehmigung der
Medizinischen Fakultät
der Hansischen Universität.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41548128_0027

Untersuchungen über die Assimilation von physiologisch wichtigen Monosen und Biosen durch den Säuglingsorganismus.

Ein besonders wichtiges Problem in der Säuglingsernährung ist die Wahl der Kohlehydrate. Ein Zusatz von Zucker zur Milch ist bei künstlicher Nahrung nach den bisherigen Erfahrungen nicht zu vermeiden. Der Grund dafür scheint nicht allein im Brennwert der Zucker zu liegen, denn selbst wenn wir kalorisch genügend hochwertige Milchmischungen, wie z. B. Säurevollmilch, verwenden, ist diese Zugabe zum Gedeihen des Kindes notwendig.

Mit dem Namen „Kohlehydrate" und „Zucker" bezeichnet man Stoffe, die besonders reichlich im Pflanzenreiche vorkommen. Nach ihrer chemischen Beschaffenheit kann man sie einteilen in einfache Zuckerarten oder *Monosaccharide,* in zusammengesetzte Zucker oder *Disaccharide* und in die meist kolloiden *Polysaccharide.* Zu den ersteren rechnen wir vor allem den *Traubenzucker* oder die *Glukose,* den *Fruchtzucker* (Fruktose oder Laevulose) und die *Galaktose.* Diese drei Zuckerarten haben die gemeinsame Bruttoformel $C_6H_{12}O_6$. Wenn man aber ihre Strukturformel betrachtet, so stellt man fest, daß die sterische Anordnung ihrer Atome verschieden, und somit auch ein unterschiedliches chemisches Verhalten zu erwarten ist.

COH	COH	CH_2OH
H—C—OH	H—C—OH	CO
HO—C—H	HO—C—H	HO—C—H
H—C—OH	HO—C—H	H—C—OH
H—C—OH	H—C—OH	H—C—OH
CH_2OH	CH_2OH	CH_2OH
d — Glukose	d — Galaktose	d — Fruktose

Die wichtigsten Disaccharide sind der *Rohrzucker* oder die *Saccharose,* die aus 1 Molekül Glukose und 1 Molekül Fruktose besteht, ferner der *Milchzucker* (Laktose), der 1 Molekül Glukose und 1 Molekül Galaktose enthält, und der *Malzzucker,* der sich aus 2 Molekülen Glukose zusammensetzt. Die Disaccharide haben

die Bruttoformel $C_{12}H_{22}O_{11}$. Zu den Polysacchariden gehören die *Dextrine,* die *Stärke* und das *Glykogen.*

Die Kohlehydrate der Nahrung bestehen zum größten Teil aus Polysacchariden, zu einem geringeren, aber noch erheblichen Teil aus Disacchariden, und zu einem kleinen Teil aus Monosacchariden.

Der Säugling bekommt in der Zeit, in der er gestillt wird, an Kohlehydraten hauptsächlich *Laktose.* Rohrzucker wird häufig als Zusatz zur Flasche gegeben, und Fruktose erhält er in Obst, Bananen und Fruchtsäften. Jn den sogenannten Kinder- oder Nährzuckern sind vor allem Dextrine enthalten.

Wenn Kohlehydrate für den menschlichen Organismus verwertbar sein sollen, müssen sie zunächst einmal sämtlich in Monosen umgewandelt werden. Dies geschieht durch eine fermentative Spaltung, die schon im Munde beginnt und im Magen und Darm fortgesetzt wird. Das Ferment, das die Saccharose in ihre beiden Komponenten spaltet, ist die „Saccharase", das Laktose spaltende Ferment heißt „Laktase" und die Maltose wird durch die „Maltase" gespaltet.

Die zugeführten Monosen werden von der Darmwand wahrscheinlich in unverändertem Zustand resorbiert. Dieses geschieht sehr rasch, jedoch ist die Resorptions-Geschwindigkeit für die einzelnen Monosen verschieden groß. Wenn man sie für die Glukose gleich 100 setzt, so beträgt sie für Galaktose 110, und für Fruktose 43.

Nach der Resorption von peroral zugeführtem Zucker steigt der Blutzuckerspiegel an. Hierüber sind schon seit vielen Jahren Beobachtungen angestellt worden. So fand man, daß nach Genuß von 100 g Traubenzucker beim Menschen und Tier eine nicht unerhebliche Steigerung des Blutzuckers stattfindet. Schon nach 10 Minuten stieg die Blutzuckerkurve steil an, erreichte dann stufenweise ein Maximum, um nach 2 Stunden wieder zu dem Ausgangswert zurückzugelangen, ja sogar manchmal tief unter dem Ausgangspunkte liegende Zahlen zu erreichen. Wenn man an Stelle von Traubenzucker Laevulose verabreichte, fand man jedoch, daß der Blutzucker kaum anstieg. Bornstein fand ähnliche Ergebnisse und führte das geringe Ansteigen des Blutzuckerspiegels auf eine sehr schnelle Verbrennung der Fruktose zurück. Von anderen Forschern wurden Blutzuckerkurven nach Galaktoseverabreichung aufgestellt. Einige fanden nur ein geringes Ansteigen des Zuckerspiegels im Blut, während andere eine ganz erhebliche Steigerung verzeichneten.

Jnteressant ist das Auftreten einer Hypoglykaemie nach größeren Zuckergaben und ein sich daran anschließendes, langsames Wiederansteigen des Blutzuckerspiegels. Man darf annehmen, daß nach der plötzlichen übermäßig großen Zuckerzufuhr erheblich mehr *Insulin* abgesondert wird, als zur Assimilation des vorhandenen Zuckers eigentlich notwendig ist, und daß dadurch ein Teil des „Nüchternzuckers" ebenfalls als Glykogen eingelagert wird. Den langsamen Wiederanstieg des Blutzuckers kann man sich wohl so erklären, daß infolge des Zuckerhungers des Organismus reflektorisch die Nebennieren in Tätigkeit treten und *Adrenalin* sezernieren, woraufhin es in der Leber zu einer Glykogenolyse kommt, und Traubenzucker frei wird.

Ueber die *Verwertbarkeit* der verschiedenen Zucker, also die Fähigkeit, sich in körpereigene Substanz umzuwandeln, kann man in Bezug auf den Rohrzucker sagen, daß die Vorbedingung dafür eine vorherige Spaltung durch die *Invertase* ist. Die Fruktose soll nach Oppenheimer etwa ebenso gut verwertet werden, wie der Traubenzucker, wohingegen die Galaktose, das Spaltprodukt der Laktose, schlechter verwertet wird als die beiden anderen Monosaccharide. Sogar beim *Säugling* soll die Assimilation desjenigen Zuckers, auf den er von Natur doch angewiesen ist (also Galaktose), schwieriger sein, als die der Glukose. Dies ist allerdings nicht recht verständlich und scheint beinahe unphysiologisch angesichts der Tatsache, daß der Säugling in seinen ersten Lebensmonaten ungefähr die Hälfte seiner Kohlehydrate in Form von Galaktose erhält.

Nach der Resorption durch den Darm gelangen die Monosaccharide in die Blutbahn, durchströmen die Leber und werden dort als Glykogen gespeichert. Jm Prinzip sind allerdings alle Organe befähigt, Glykogen zu speichern; außer der Leber vor allem die Muskeln, diese aber in viel geringerem Maße. Nach den herrschenden Anschauungen kann aber nur d-Glukose — und aus dieser besteht höchstwahrscheinlich der Blutzucker — ohne weiteres zu Glykogen aufgebaut werden. So müßten also Fruktose und Galaktose vor ihrer Assimilation in Glukose umgewandelt werden. Als Beweis dafür kann man wenigstens bei Fruktose eine sicher nachgewiesene Glykogenbildung und Glukosurie nach Fruktosegaben ansehen. Wo findet nun diese Umwandlung statt und wann? Was wird aus ungespalten resorbierten Disacchariden, wie dies manchmal geschieht? Als Orte, an denen eine Veränderung oder Umwandlung der Fruktose oder Galaktose vor sich geht, könnte man sich einmal die Darmwand, dann

das Blut, oder auch das Endorgan, also die Leber selbst, vorstellen. Für die Umwandlung der Fruktose in Glukose nimmt man heute als Reaktionsort die Leber an. Der Vorgang selbst beruht auf der Wirkung von Fermenten, die man mit „Stereokinasen" bezeichnet. Auch die Galaktose macht vor ihrer Assimilation wahrscheinlich die Glukosestufe durch. Dies scheint allerdings nicht direkt durch Isomerisierung, sondern auf dem Umweg über die Milchsäure zu geschehen.

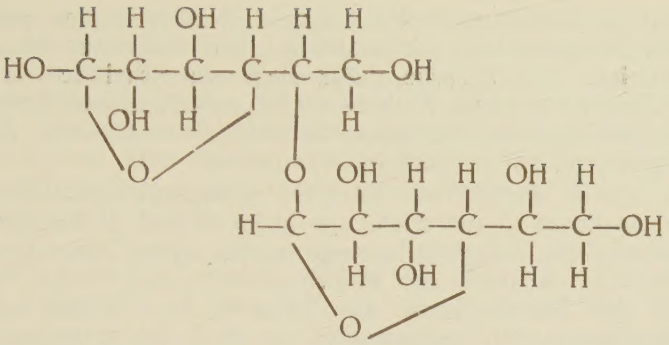
Es ist verständlich, daß der Rohrzucker schon wegen seines niedrigen Preises auch in der Säuglingsernährung am häufigsten verwendet wird. Er hat jedoch die unangenehme Eigenschaft, leicht Durchfälle hervorzurufen, so daß man für darmempfindliche Kinder und für die Rekonvaleszenz nach Dyspepsien bald nach einem anderen Kohlehydrat Umschau gehalten hat.

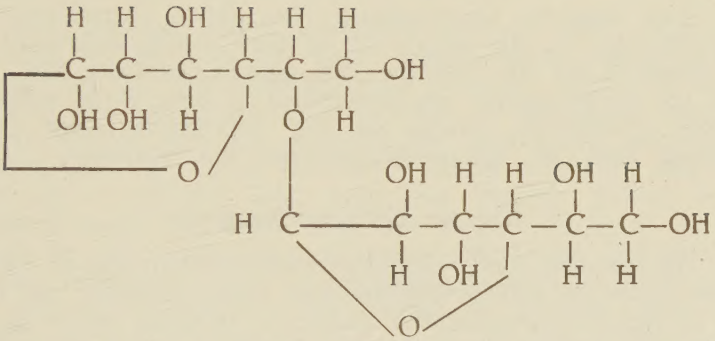
Malzzucker hat noch mehr als Rohrzucker die Eigenschaft, die Konsistenz der Stühle zu verringern, und da Durchfälle und Durchfallsneigung im Säuglingsalter weit häufiger und gefährlicher sind als Verstopfung, ist seine Verwendung in der Säuglingsernährung recht beschränkt.

Dem unvoreingenommenen Betrachter schiene es am nächstliegenden, Milchzucker zu verwenden, der, wie ja sein Name sagt, schon von der Natur für die Säuglingsernährung geschaffen ist. Erstaunlicherweise ist jedoch sein Zusatz zu den üblichen künstlichen Nahrungsgemischen nicht zu empfehlen, da er ebenfalls mehr als der Rohrzucker Durchfälle hervorruft.

Es ist klar, daß man sich schon seit langem und oft die Frage vorgelegt hat, woher dieses paradoxe Verhalten des Milchzuckers kommt. Zum Teil ist die Ursache sicher dem Umstand zuzuschreiben, daß die Reinigung des Milchzuckers bis vor kurzem recht mangelhaft war, aber auch der gereinigte Milchzucker stellt noch lange nicht das ideale Kohlehydrat für die Säuglingsernährung dar, das er nach seiner Herkunft eigentlich sein müßte. Es gibt nun folgende Möglichkeit der Ernährung: Milchzucker ist eine Verbindung aus Galaktose und Glukose, und es besteht prinzipiell die Möglichkeit, daß die Aldehydgruppe des Galaktoserestes zwei Formen annehmen kann.

Im Folgenden sind die beiden Formeln wiedergegeben, aus denen hervorgeht, daß der Unterschied in der sterischen Lage des Sauerstoffs im Laktoserest liegt.





Man weiß aus den Untersuchungen über Glykoside, daß beide Arten möglich sind. Man nennt sie α und β Glykoside. Weiter weiß man, daß manche Glykoside die Fähigkeit haben, spontan aus der α in die β Form überzugehen und umgekehrt (beim Kochen usw.). Der übliche käufliche Milchzucker ist β Laktose und es ist durchaus denkbar, daß der Milchzucker, sowie er in der Milch vorliegt, α Laktose ist und daß die Umbildung bei den vielfachen Reinigungs- und Kristallisationsverfahren erfolgt. Die Erfahrungen, die man bei der Darstellung der α Laktose macht, sprechen durchaus in diesem Sinne.

Daß die Frage, ob eine α oder β Verbindung vorliegt, für die Säuglingsernährung und überhaupt für die Ernährung durchaus nicht gleichgültig ist, hat vor kurzem Malyoth schön ge-

zeigt. Er konnte nachweisen, daß α Dextrine besser und schneller vom Säuglingsdarm aufgenommen und verwertet werden als β Dextrine. Die Ursache dafür liegt wahrscheinlich in der von Willstätter und Rohdewald aufgefundenen Tatsache, daß die kohlehydratspaltenden Fermente innerhalb der Zellen des Organismus auf α Bindungen eingestellt sind.

Es ist deshalb von Jnteresse, einmal zu untersuchen, ob die verschiedenen Zuckerarten, vor allem α und β Modifikation der Laktose beim Säugling in verschiedener Weise assimiliert werden. Um Unterschiede in der Resorbierbarkeit und in der Angreifbarkeit der Zucker durch die Fermente bzw. Bakterienflora des Magendarmkanals auszuschalten, wurde in der vorliegenden Untersuchung die direkte intravenöse Injektion der Zuckerarten gewählt. Dadurch konnten also Unterschiede in der Resorption bzw. in der Ausscheidung durch die Niere für sich festgestellt werden.

Eine ähnliche Untersuchung über diesen Gegenstand liegt von Saturski vor, die jedoch nur größere Kinder untersucht hat. Jm Hinblick auf die Tatsache, daß gerade Galaktose bzw. Laktose im Säuglingsalter eine wesentlich größere Rolle spielt als andere Zuckerarten, schien es nun angebracht, diese Untersuchung auch am Säuglingsorganismus durchzuführen.

Eigene Untersuchungen

An gesunden bzw. rekonvaleszenten Kindern von 6—14 Monaten wurde an aufeinanderfolgenden Tagen morgens früh 0,3 g pro kg des zu untersuchenden Zuckers in 40%iger steriler Lösung intravenös injiziert, kurz vor der Injektion 2, 15, 30, 45, 90 und 120 Minuten nach der Injektion wurde Blut aus der Fingerkuppe entnommen und darin der Zucker nach der Methode von Crecelius Seifert bestimmt. Zur Untersuchung kam α und β Laktose, ferner Galaktose. Zum Vergleich wurde als Monose Glukose und als Biose Rohrzucker gewählt. Bei einem Kind wurde auch die Urinausscheidung kontrolliert, um einen Anhaltspunkt darüber zu gewinnen, ob der aus der Blutbahn verschwundene Zucker von den Zellen resorbiert oder sezerniert wurde.

Die Bestimmung des Blutzuckers wurde nach der Methode von Crecelius — Seifert vorgenommen. Mittels einer 0,2 ccm-Pipette wurden 0,2 ccm Blut entnommen und in einem Reagenzglas mit 1,8 ccm destilliertem Wasser gemischt. Dieser Blut-Wassermischung wurde 1 ccm einer 1,2%igen Pikrinsäure zugesetzt. Das dadurch ausgefällte Eiweiß wurde abfiltriert und das Filtrat im Verhältnis 10 : 1 mit 20%iger Natronlauge ver-

setzt. Dieses so entstandene Gemisch wurde genau 5 Minuten im kochenden Wasserbad erhitzt, um in dieser alkalischen Lösung die Pikrinsäure durch den Blutzucker zu Pikrinsäure zu reduzieren, die eine rote Farbe aufweist. Nach schnellem Abkühlen wurde die entstandene Menge Pikraminsäure mittels des Blutzuckerkolorimeters nach Crecelius-Seifert kalorimetrisch gemessen. Die abgelesenen Werte geben bei dieser Methode den Blutzuckergehalt direkt in mg% an.

Um auch nach Rohrzuckerinjektionen den Gesamtzuckergehalt des Blutes bestimmen zu können, wurde das nach dem Filtrieren entstandene Gemisch vor dem Kochen noch mit 0,2 ccm HCl versetzt, um den vorhandenen Rohrzucker vor der Bestimmung zu hydrolysieren.

Der Zuckergehalt des Harnes wurde in den beiden erwähnten Fällen mit dem Polarisationsapparat bestimmt.

Ergebnisse: Den raschesten Anstieg, aber auch den raschesten Abfall zeigt in allen Untersuchungen die *Glukose*. Das ist ein durchaus naheliegendes Resultat, denn der Blutzucker ist ja Glukose, der Traubenzucker ist also als der physiologische Zucker für den menschlichen Organismus anzusehen. Die *Galaktose* zeigt einen wesentlich flacheren Abstieg und wie Abbildung 3 erkennen läßt, auch eine deutlich größere Ausscheidung durch die Niere. Die *Laktose* hat in ihrem ganzen Verlauf in allen drei Untersuchungen eine große Aehnlichkeit mit der Verwertung ihres Bruchstückes, nämlich der Galaktose. Nun kann die Assimilation der Laktose nur erfolgen, wenn das Molekül zuerst in die beiden Bruchstücke, Galaktose und Glukose, zerlegt wird. Die Glukose wird nach dem vorhergehenden sehr rasch assimiliert werden, die Galaktose wesentlich langsamer.

Da der Laktosegehalt im Blut beinahe den gleichen Verlauf zeigt wie die Galaktose, könnte man zunächst vermuten, daß die Spaltung der Laktose wesentlich rascher verläuft als die Assimilation der Galaktose. Hier ist nun die Ausscheidung von Bedeutung und aus Abbildung 2 und 3 ist klar ersichtlich, daß der Gehalt des Urins nach Injektion von Laktose wesentlich höher ist als nach der Injektion von Galaktose. Wir müssen also annehmen, daß bei Injektion der Biose die Assimilation des Zuckers in geringerem Maße erfolgt als bei Injektion der zugehörigen Monosen.

Bei Injektion von *Rohrzucker* zeigt sich noch deutlicher als bei Laktose der flache Abfall und die starke Ausscheidung durch die Niere.

Allerdings zeigt der Rohrzucker, obwohl er die gleiche Molekülgröße hat wie der Milchzucker, im Säuglingsorganismus — in offensichtlichem Gegensatz zum Organismus des älteren Kindes — eine deutlich schlechtere Assimilation und eine größere Ausscheidung durch die Niere. Diese Tatsache deutet doch darauf hin, daß auch die Zellen jenseits der Darmschleimhaut beim Säugling in stärkerem Maße auf den Verbrauch des Milchzuckers eingestellt sind als in späteren Zeiten. Ein Unterschied zwischen α und β Laktose ist in Uebereinstimmung mit dem Ergebnis von Saturski nicht zu beobachten gewesen.

Es ist also im großen und ganzen dasselbe Ergebnis zu verzeichnen, wie bei der Untersuchung an größeren Kindern, und wir müssen annehmen, daß die physiologische Zufuhr so großer Mengen von Laktose im Säuglingsalter nicht etwa auf einer besseren Resorption oder Assimilation gegenüber dem Traubenzucker beruht, sondern daß dieser Zucker eine besondere Funktion innerhalb des Darmkanals hat, etwa in dem Sinn, daß Fermente durch ihn gehemmt oder gefördert werden, oder, was noch näherliegend ist, daß die Darmflora in einer, für die Entwickelung des Säuglings günstigen Weise beeinflußt wird.

Zusammenfassung: Es wird die Bedeutung der Kohlehydrate im menschlichen Organismus, vor allem im Säuglingsorganismus diskutiert. Die verschiedenen Bedingungen der Resorption und Assimilation, ihre Abhängigkeit von der Molekülgröße und von der Konfiguration, wird besprochen.

An eigenen Untersuchungen bei Säuglingen wird gezeigt, daß Laktose gegenüber dem Rohrzucker besser assimiliert und weniger durch die Niere ausgeschieden wird. Dagegen ist kein Unterschied in der Verwertbarkeit zwischen α und β Laktose im Säuglingsorganismus festzustellen.

Schrifttum.

Bornstein und Holm: Biochemische Zeitschrift 1923, Bd. 130, S. 209.

W. Brasch: Verhalten nicht gärungsfähiger Kohlehydrate, Zeitschrift für Biologie 1907, Nr. 50, S. 114.

Brazol, von: Du Bois-Reymonds Archiv 1884, S. 211, (Zitiert in Bethe Bergmann, Hdb. der norm. und path. Physiologie des Menschen, Bd. VI, Teil I).

de Filippi: Kohlehydratstoffwechsel bei Hunden...., Zeitschrift für Biologie, 1907, Nr. 49, S. 511.

S. Isaac: Med. Klinik, Jg. 16, Nr. 47, S. 1207, 1920.

Ishimori: Ueber die Speicherung und Abgabe des Glykogens, Biochemische Zeitschrift, Nr. 48, S. 332, 1903.

Lichtwitz: Klinische Chemie, Kapitel IX, X, XI.

Linossier u. Roque: zitiert in Oppenheimer, Handbuch der Biochemie des Menschen und der Tiere, Band VIII, S. 351

Neubauer, O.: Zitiert in Lichtwitz, Klinische Chemie, S. 281.

Oppenheimer, C.: Handbuch der Biochemie des Menschen und der Tiere, Bd. IV, Blutfermente S. 134.

Bd. VIII, Kohlehydrate im Stoffwechsel, §§ 83 ff. Ergänzungswerk, Bd. III, Resorptionsgeschwindigkeit S. 532.

Röhmann: Z. in Lichtwitz, Klinische Chemie, S. 216.

R. Rosenfeld: Untersuchungen über Kohlehydrate, Zentralblatt für innere Medizin 1900, Nr. 7.

Strauss, H.: Zuckerarten und Zuckerausscheidung beim Menschen, Berliner Klinische Wochenschrift 1898, Nr. 18 (genannt in Oppenheimer Bd. VIII).

Tannhauser u. Peitzer: Münchener Medizinische Wochenschrift, Jg. 60, Nr. 39, 1913, S. 2155.

Voit, Fr.: Verhalten verschiedener Zuckerarten,..... Deutsches Archiv für Klinische Medizin, Nr. 58, S. 558, 1897, (Genannt in Oppenheimer, Band VIII).

Saturski: Dissertation Hamburg 1938.

Blutzucker in mg/%

	2'	15'	30'	45'	60'	75'	90'	120'	
Glukose	177	140	100	85	80	83	85	82	I. Versuch
α-Laktose	165	141	112	102	102	100	98	95	
β-Laktose	158	140	120	113	110	106	102	92	
Rohrzucker	156	141	126	123	124	117	110	103	
Glukose	176	104	88	74	80	86	92	88	II. Versuch
Galaktose	163	145	123	113	98	100	102	99	
α-Laktose	166	142	110	106	100	99	98	94	
β-Laktose	168	140	115	100	96	95	95	97	
Rohrzucker	173	162	140	123	121	116	110	108	

Blutzucker in mg/%

	2'	15'	30'	45'	60'	75'	90'	120'	
Glukose	187	122	100	86	85	86	88	95	III. Versuch
Galaktose	174	140	117	102	104	102	100	105	
α-Laktose	170	130	117	105	102	104	108	109	
β-Laktose	105	227	113	100	99	97	96	101	
Rohrzucker	171	145	135	127	119	119	119	113	

Urinzucker in g/%

		60'	120'
Zum II. Versuch	Gluksoe	0.03	0.01
	Galaktose	0.22	0.14
	α-Laktose	0.29	0.16
	β-Laktose	0.25	0.2
	Rohrzucker	0.35	0.24
Zum III. Versuch	Glukose	0.03	0.01
	Galaktose	0.2	0.12
	α-Laktose	0.3	0.2
	β-Laktose	0.28	0.2
	Rohrzucker	0.4	0.29

Lebenslauf.

Ich — Dorothea Homburg — bin am 20. Mai 1913 in Hamburg geboren und Tochter des Postamtmannes Paul Homburg und seiner Ehefrau Emma geb. Möller.

Von Ostern 1920 bis 1933 besuchte ich die Elise Averdieck / Deutsche Oberschule, die ich Ostern 1933 mit dem Zeugnis der Reife verließ.

Vom Sommersemester 1933 bis Wintersemester 1936/37 studierte ich an der Hansischen Universität Zahnmedizin und bestand am 30. Oktober 1936 mein Staatsexamen.

In der Folgezeit machte ich wissenschaftliche Versuche im Eppendorfer Krankenhaus und war praktisch als Zahnärztin im Hafenkrankenhaus und in der Privatpraxis tätig.